

551, 770

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日:

2004年10月14日(14.10.2004)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 2004/087628 A1

(51) 国际分类号<sup>7</sup>: C07C 33/042, 29/42, 215/36, C07D 239/80

(21) 国际申请号: PCT/CN2003/000462

(22) 国际申请日: 2003年6月16日(16.06.2003)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
03116192.8 2003年4月4日(04.04.2003) CN  
03117026.9 2003年5月16日(16.05.2003) CN(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国科学院  
上海有机化学研究所(SHANGHAI INSTITUTE OF  
ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY  
OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市枫林路354号,  
Shanghai 200032 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 姜标(JIANG, Biao) [CN/  
CN]; 司玉贵(SI, Yugui) [CN/CN]; 中国上海市枫林路  
354号, Shanghai 200032 (CN)。(74) 代理人: 上海智信专利代理有限公司(SHANGHAI  
ZHI XIN PATENT AGENT LTD.), 中国上海市肇嘉  
浜路446号伊泰利大厦10楼, Shanghai 200031 (CN)。(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,  
BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT,  
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT,  
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

根据细则4.17的声明:

- 关于发明人身份(细则4.17(i))仅对美国
- 关于申请人在国际申请日有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))对除美国以外的所有指定国
- 关于申请人在国际申请日有权要求该在先申请的优先权(细则4.17(iii))对除美国以外的所有指定国
- 发明人资格(细则4.17(iv))仅对美国

本国际公布:

- 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: AN AMINO ALCOHOL LIGAND AND ITS USE IN PREPARATION OF CHIRAL PROPARGLIC  
TERTIARY ALKOHOLS AND TERTIARY AMINES VIA ENANTIOSELECTIVE ADDITION REACTION

(54) 发明名称: 一种氨基醇配体及其在制备手性炔丙基叔醇和叔胺的对映选择性加成反应中的应用

(57) Abstract: This invention relates to a process of asymmetrically alkynating ketones or ketoinimes by asymmetrical addition of terminal alkynes to trifluoromethyl ketones or trifluoromethyl ketoinimes in the presence of copper or zinc salt and a kind of chiral ligand, to form chiral proparglic tertiary alcohols or tertiary amines, which are the key intermediates for preparing new anti-HIV transcriptase inhibitors Efavirenz(DMP 266), DPC 961 and DPC 083. It also relates to a new chiral amino alcohol ligand.

(57) 摘要

本发明涉及不对称炔化酮或酮亚氨的工艺, 通过手性配体参与的炔铜或炔锌对三氟甲基酮或三氟甲基酮亚氨中间体的不对称加成, 产物为手性炔丙叔醇或叔胺, 加成产物是合成新的抗 HIV 转移酶抑制剂 Efavirenz (DMP 266), DPC 961 和 DPC 083 的关键中间体。本发明还提供了一种新的手性氨基醇配体。

WO 2004/087628 A1

## 一种氨基醇配体及其在制备手性炔丙基叔醇和叔胺的对映选择性加成反应中的应用

### 技术领域

本发明涉及一种不对称炔化酮或酮亚氨的工艺，即端炔对三氟甲基酮或酮亚氨中间体的对映选择性加成生成炔丙基叔醇或叔胺。加成产物中有合成新的抗 HIV 转移酶抑制剂 Efavirenz (DMP 266), DPC961 和 DPC083 的关键中间体。本发明还涉及用于该工艺的新的氨基醇配体。

### 背景技术

人体免疫系统缺陷病毒 (HIV) 易突变, 这会导致抗药性。已经有一些 HIV 转移酶抑制剂被用于治疗这些及其相关的疾病, 这些药物如 azidothymidine or AZT. 杜邦公司研发的 DPC083、DPC 961 和 Efavirenz (Sustiva<sup>™</sup>) 是具有更高活性的第二代 HIV 非核苷类逆转录转移酶抑制剂 (NNRTIs). 其中 Efavirenz (Sustiva<sup>™</sup>) 已经被美国 FDA 批准用于治疗 HIV (*Antimicrob. Agents Chemother.* 1995, 39, 2602), 是目前医学界公认的治疗 HIV 的首选药物. DPC083 and DPC961 正处于临床阶段 (*Journal of Medicinal Chemistry* vol. 43, no. 10, 2000, 2019-2030), 其活性比 Efavirenz (Sustiva<sup>™</sup>) 更好。

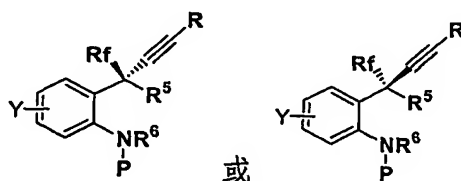
一些方法已经被报道了用于合成 Efavirenz (Sustiva<sup>™</sup>) (*Angew. Chem. Int. Ed.* no. 5, 1999, 711-713; *Journal of Organic Chemistry* vol. 63, no. 23, 1998, 8536-8543) 和 DPC083、DPC 961. 以前的这些方法制备 DPC 961 是通过分步结晶或非对映选择性 1, 4-加成的方法来合成, 均需使用手性辅基 (*Journal of Organic Chemistry* vol. 68, no. 3, 2003, 754-761; *Tetrahedron Letter* vol. 41, 2000, 3015-3019). 最近, WO 2001070707 公布了一种通过不对称加成方法不对称合成 DPC961 的工艺. 然而, 该工艺需在零下 20 度的条件下进行, 需要使用大大过量的危险的强碱 (烷基锂试剂) 和大大过量的手性配体。

### 发明内容

本发明要解决的问题是提供一种新的不对称炔化酮或酮亚氨的合成工艺; 本发明要解决的另一问题是提供一种新的手性氨基醇配体, 可用于上述不对称炔化酮或酮亚氨的合成工艺。

本发明通过手性氨基醇配体参与端炔对三氟甲基酮或酮亚氨中间体的对映选择性加成生成炔丙基叔醇或叔胺。加成产物中有合成新的抗 HIV 转移酶抑制剂 Efavirenz (DMP 266), DPC961 和 DPC083 的关键中间体, 本发明的方法可用于直接构建 Efavirenz (Sustiva<sup>™</sup>)、DPC083 和 DPC 961 分子中手性季碳中心, 通过手性氨基醇参与的炔铜或炔锌对酮或酮亚氨中间体的对映选择性加成生成炔丙基叔醇或叔胺, 产物 ee 值高达 99%. 该工艺条件非常温和, 配体可以很方便的回收利用, 十分易于工业化。本发明同时提供了一种新的手性氨基醇配体。

在本发明中, 提供了一种新工艺, 将一种氨基醇配体用于不对称合成具有如下结构通式的手性化合物



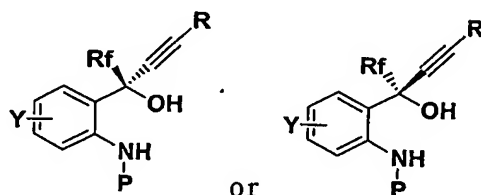
式中 Y 为氢, 单取代或多取代的拉电子或给电子基团, 推荐 Y 为氢, 单取代或二取代的拉电子或给电子基团, Y 可以位于苯环的邻、间或对位。进一步推荐 Y 为 H, Cl, Br,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$ ,  $\text{NO}_2$  或者 F, 更推荐 Y 为 F, Cl, Br。

P 为氢或氨基保护基;

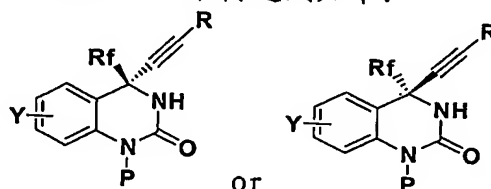
Rf 为含氟烷基, 推荐为  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$  的含氟烷基, 进一步推荐  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  的含氟烷基;

R 为三烷基硅基, 烷基, 环烷基或芳基;

当  $\text{R}^5$  是羟基时  $\text{R}^6$  是氢, 结构通式如下:

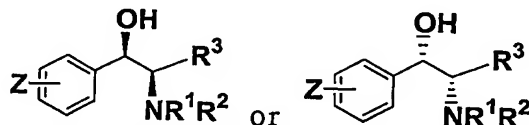


或者  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  可以成环为  $-\text{HNCO}-$ , 结构通式如下:



这里 Y, P, R, Rf 如前所述。

所述的氨基醇配体是如下结构的化合物:

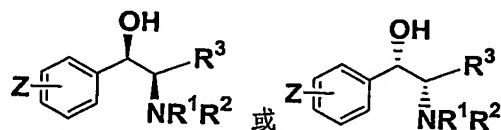


其中  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  为氨基保护基,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  可以为相同或不同的基团,  $\text{R}^3$  是烷基, 取代烷基 (取代基可以是烷氧基或硅氧基), 羧基, 烷氧羰基, 羟甲基, 环烷基, 芳基或  $\text{CH}_2\text{OR}^4$ ; 其中  $\text{R}^4$  为氧保护基;

Z 为氢, 单取代或多取代的拉电子或给电子基团, 推荐为氢, 单取代或二取代的拉电子或给电子基团, Z 可以位于苯环的邻、间或对位; 进一步推荐 Z 为 H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ , OH,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ , AcO, MeO, EtO,  $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{PhCH}_2\text{OCO}$ , *t*-Bu, *i*-Pr,  $\text{NH}_2$ , 或  $\text{NO}_2$ ;

该工艺包括如下步骤:

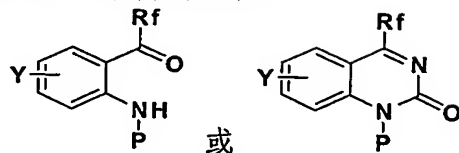
(a) 将手性氨基醇配体 (1R, 2R)-2-*N,N*-取代-1-(取代苯基)-2-取代-2-氨基乙醇或其对映体, 结构通式如下:



其中  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , Z 如前所述;  
与端炔和一种 Zn(II) 盐, Cu(II) 盐或 Cu(I) 盐及有机碱混合于有机溶剂中, 其中端

炔为  $\text{H}-\equiv-\text{R}$ , R 如前所述。

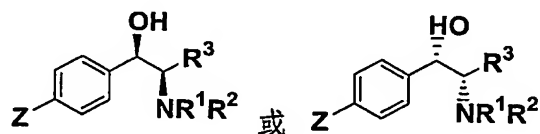
(b) 在 (a) 步的混合物中加入如下结构的底物:



其中 P, R<sub>f</sub>, Y 如前所述;

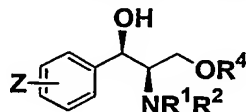
反应推荐加入质子源淬灭反应, 然后分离得到产物。所述的质子源推荐饱和氯化铵水溶液, 水, 稀或者浓盐酸, 或者柠檬酸水溶液。

推荐的氨基醇配体结构为:



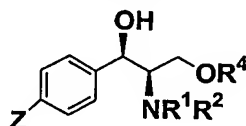
其中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z 如前所述。

进一步推荐手性氨基醇配体为如下结构的化合物或其对映体:



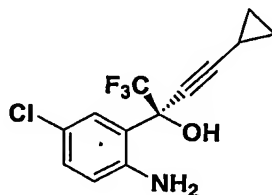
其中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, Z 如前所述。

尤其推荐手性配体为如下结构的化合物或其对映体:

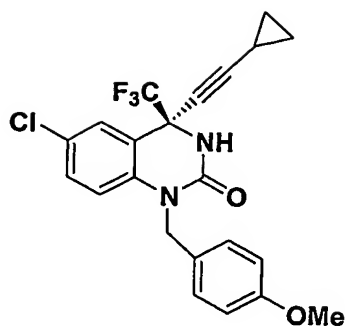


其中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, Z 如前所述。

推荐本发明的工艺用于合成如下结构的化合物或其对映体:

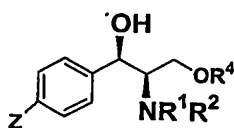


或如下结构的化合物或其对映体:



包括如下步骤:

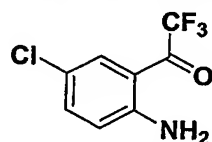
(a) 将 0.1~3 摩尔当量的手性配体 (1R, 2R)-2-*N*, *N*-取代-1-(4-苯基取代)-3-*O*-取代-1-丙醇或其对映体, 具有如下结构或其对映体:



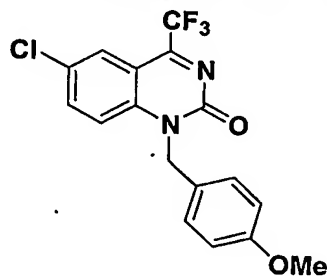
其中 Z, R¹, R², R⁴ 如前所述,

与 0.1~3 摩尔当量的端炔、0.1~3 摩尔当量的 Zn(II), Cu(I) 或 Cu(II) 盐及 1~4 摩尔当量的有机碱混合于有机溶剂中, 其中端炔为  $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cyclopropyl}$ ;

(b) 在 (a) 步混合液中加入 1.0 摩尔当量的如下结构的反应物:



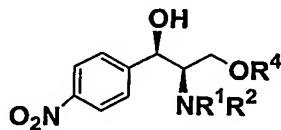
或如下结构的反应物, 即对甲氧基苄基保护的亚胺(I):



(I)

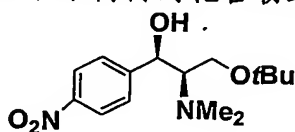
推荐反应温度为 0~50°C, 尤其推荐为室温, 推荐反应 1~20hr; 质子源淬灭得产物。

进一步推荐手性配体为如下结构得化合物或其对映体:

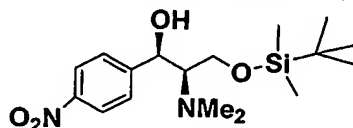


其中 R¹, R², R⁴ 如前所; 进一步推荐 R¹, R² 为 Me.

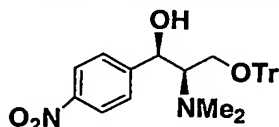
进一步推荐手性配体为如下结构得的化合物或其对映体:



进一步推荐手性配体为如下结构的化合物或其对映体:



进一步推荐手性配体为如下结构的化合物或其对映体:



上述方法中配体与底物酮或亚氨的反应摩尔配比推荐为 0.1-3:1, 进一步推荐为 0.5-3:1, 尤其推荐为 1.2-1.5:1。

上述方法中端炔与底物酮或亚氨的反应摩尔配比推荐为 0.1-3:1, 进一步推荐为 0.5-3:1, 尤其推荐为 1.2-1.5:1。

上述方法中金属盐选自  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{ZnF}_2$ ,  $\text{ZnI}_2$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Zn}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_2$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{CuCl}$ ,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})$ ,  $\text{CuI}$ 。

推荐的金属盐为 Zinc(II) 或 Cu(II) 盐, 进一步推荐  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  或  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 。  
尤其推荐 Zinc(II) 为  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 。

上述方法中金属盐与底物酮或亚氨的反应摩尔配比推荐为 0.1-3:1, 进一步推荐为 0.5-3:1, 尤其推荐为 1.2-1.5:1。

上述方法中有机碱与底物酮或亚氨的反应摩尔配比推荐为 1-4:1, 进一步推荐为 2.0-3.5:1;

推荐的有机碱选自 N 原子上有孤对电子的胺, 例如  $\text{MeN}(\text{iPr})_2$ ,  $\text{HNEt}_2$ ,  $\text{N}(\text{iPr})_3$ , pyridine,  $\text{NBt}_3$ , piperidine,  $\text{NBu}_3$ ,  $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ 。

进一步推荐的有机碱为  $\text{NBt}_3$ ;

推荐的反应有机溶剂为非质子性溶剂, 例如 THF, dioxane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , benzene, DME, toluene, n-hexane, 和 cyclohexane, 或者它们的混合物。

进一步推荐溶剂为 toluene。

推荐反应温度 0 °C 到 100 °C. 进一步推荐反应温度为 0°C 到 50 °C. 尤其推荐反应温度为室温。

推荐  $R^1$  和  $R^2$  为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基或三烷基硅基保护基, 其中取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $C_1 \sim C_3$  羟烷基,  $C_1 \sim C_4$  烷基,  $C_1 \sim C_3$  烷氧基, CN; 或者  $R^1, R^2$  成环状取代如  $-(CH_2)_nX(CH_2)_m-$ , 其中 X 推荐  $CH_2$ , O 或 NH;  $n, m$  为 1 到 6 的整数。

推荐 P 为氢, 烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基或三烷基硅基保护基, 取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $C_1 \sim C_3$  羟烷基,  $C_1 \sim C_4$  烷基,  $C_1 \sim C_3$  烷氧基, CN;

推荐  $R'$  为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基或三烷基硅基保护基, 取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $C_1 \sim C_3$  羟烷基,  $C_1 \sim C_4$  的烷基,  $C_1 \sim C_3$  烷氧基, CN;

推荐拉电子基团为卤素, 硝基,  $CF_3$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $CH_3CH_2SO_2$ ,  $PhCH_2OCO$ , 或者  $AcO$ ; 推荐给电子基团为烷氧基 (尤其是  $C_1 \sim C_3$  烷氧基), OH,  $Me_2NCH_2CH_2O$ ,  $Et_2NCH_2CH_2O$ ,  $NH_2$ , 烷基 (尤其是  $C_1 \sim C_4$  的烷基)。

进一步推荐  $R^1$  和  $R^2$  为  $C_1 \sim C_{20}$  烷基,  $C_1 \sim C_{20}$  取代烷基, 苄基, 取代苄基或  $C_1 \sim C_{20}$  的三烷基硅基保护基, 取代基如前所述; 或者  $R^1, R^2$  推荐为  $-(CH_2)_nX(CH_2)_m-$ , 其中 X,  $n, m$  如前所述;

进一步推荐 P 为氢,  $C_1 \sim C_{20}$  烷基,  $C_1 \sim C_{20}$  取代烷基, 苄基, 取代苄基或  $C_1 \sim C_{20}$  三烷基硅基保护基, 取代基如前所述;

进一步推荐 R 为  $C_1 \sim C_{20}$  三烷基硅基,  $C_1 \sim C_{20}$  的烷基,  $C_3 \sim C_{20}$  的环烷基或芳基, 推荐芳基为苯基, 萘基, 呋喃, 噻吩, 吡咯;

进一步推荐  $R^3$  为  $C_1 \sim C_{20}$  烷基;  $C_1 \sim C_{20}$  烷氧基或硅氧基取代的烷基, 羧基,  $C_1 \sim C_{20}$  烷氧羰基, 羟甲基,  $C_3 \sim C_{20}$  环烷基, 芳基或  $CH_2OR'$ , 其中  $R'$  为  $C_1 \sim C_{20}$  烷基,  $C_1 \sim C_{20}$  取代烷基, 苄基, 取代苄基或  $C_1 \sim C_{20}$  三烷基硅基保护基, 取代基如前所述; 推荐芳基为苯基, 萘基, 呋喃, 噻吩, 吡咯;

进一步推荐 Z 为 H, F, Cl, Br, I,  $CH_3SO_2$  OH,  $PhCH_2O$ ,  $AcO$ ,  $MeO$ ,  $EtO$ ,  $Me_2NCH_2CH_2O$ ,  $Et_2NCH_2CH_2O$ ,  $PhCH_2OCO$ ,  $t-Bu$ ,  $i-Pr$ ,  $NH_2$ , 或者  $NO_2$ ;

进一步推荐 Y 为 H, F, Cl, Br, I,  $CH_3SO_2$  OH,  $PhCH_2O$ ,  $AcO$ ,  $MeO$ ,  $EtO$ ,  $Me_2NCH_2CH_2O$ ,  $Et_2NCH_2CH_2O$ ,  $PhCH_2OCO$ ,  $t-Bu$ ,  $i-Pr$ ,  $NH_2$ , 或者  $NO_2$ 。

尤其推荐  $R^1$  和  $R^2$  为  $C_1 \sim C_4$  烷基, 三苯甲基, 叔丁基二甲基硅基, 苄基,  $C_1 \sim C_4$  烷基取代的苄基; 对甲氧基苄基; 对硝基苄基; 对氯苄基; 2, 4-二氯苄基; 2, 4-二甲氧基苄基; 或者  $R^1, R^2$  成环为  $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_2N(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_5-$  或  $-(CH_2)_6-$ 。

尤其推荐 P 为氢,  $C_1 \sim C_4$  烷基, 三苯甲基, 叔丁基二甲基硅基, 苄基,  $C_1 \sim C_4$  烷基取代的苄基; 对甲氧基苄基; 对硝基苄基; 对氯苄基; 2, 4-二氯苄基; 2, 4-二甲氧基苄基;

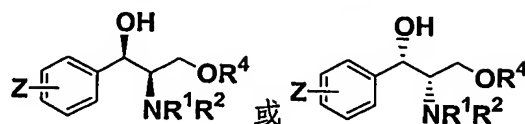
尤其推荐 R 为  $C_1 \sim C_4$  的烷基,  $C_3 \sim C_6$  的环烷基或芳基; 推荐芳基为苯基, 萘基, 呋喃, 噻吩, 吡咯;

尤其推荐  $R^3$  为  $C_1 \sim C_4$  烷基;  $C_1 \sim C_4$  烷氧基或硅氧基取代的烷基, 羧基,  $C_1 \sim C_4$  烷氧羰基, 羟甲基,  $C_3 \sim C_6$  环烷基, 芳基 或者  $CH_2OR'$ , 其中  $R'$  为  $C_1 \sim C_4$  烷基, 三苯甲基, 叔丁基二甲基硅基, 苄基,  $C_1 \sim C_4$  烷基取代的苄基; 对甲氧基苄基; 对硝基苄基; 对氯苄基; 2, 4-二氯苄基; 2, 4-二甲氧基苄基;

尤其推荐 Y 为 H, Cl, Br,  $CH_3SO_2$ ,  $CH_3CH_2SO_2$ ,  $NO_2$  或者 F;

卤素为氟, 氯, 溴, 碘。

本发明提供了一种新的手性配体, 为如下结构通式



其中  $R^1$ ,  $R^2$  为氨基保护基,  $R^1$ ,  $R^2$  是相同或不同的基团,  $R^4$  是氧保护基,  $Z$  为单取代或多取代的拉电子或给电子基团,  $Z$  位于苯环的邻、间或对位; 推荐  $R^1$  和  $R^2$  为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基, 或三烷基硅基; 或者  $R^1$ ,  $R^2$  可以成环  $-(CH_2)_nX(CH_2)_m-$ , 其中  $X$  推荐  $CH_2$ ,  $O$  或  $NH$ ;  $n, m$  是 1 到 6 的整数。推荐  $R^4$  为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基或三烷基硅基; 取代基推荐为苯基, 萘基, 卤素, 羟基, 硝基,  $C_1 \sim C_3$  烷氧基,  $CN$ ;  $Z$  为卤素,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $CH_3CH_2SO_2$ ,  $CH_3O$ ,  $OH$  或烷基;

推荐  $Z$  为单取代或二取代的拉电子或给电子基团, 进一步推荐  $Z$  为,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $OH$ ,  $PhCH_2O$ ,  $AcO$ ,  $MeO$ ,  $EtO$ ,  $Me_2NCH_2CH_2O$ ,  $Et_2NCH_2CH_2O$ ,  $PhCH_2OCO$ ,  $t-Bu$ ,  $i-Pr$ ,  $NH_2$  或  $NO_2$ ;

进一步推荐  $R^1$ ,  $R^2$  为  $C_1 \sim C_{20}$  烷基,  $C_1 \sim C_{20}$  取代烷基, 苄基, 取代苄基, 或  $C_1 \sim C_{20}$  三烷基硅基; 或者  $R^1$ ,  $R^2$  可以为成环  $-(CH_2)_nX(CH_2)_m-$ , 其中  $X$  可以为  $CH_2$ ,  $O$  或者  $NH$ ;  $n, m$  是 1 到 6 的整数。

进一步推荐  $R^4$  为  $C_1 \sim C_{20}$  烷基,  $C_1 \sim C_{20}$  取代烷基, 苄基, 取代苄基, 或者  $C_1 \sim C_{20}$  三烷基硅基;

尤其推荐,  $R^1$ ,  $R^2$  为  $C_1 \sim C_4$  烷基(比如甲基), 苄基或  $C_1 \sim C_4$  烷基取代的苄基; 对甲氧基苄基; 对硝基苄基; 对氯苄基; 2, 4-二氯苄基; 2, 4-二甲氧基苄基; 或三烷基硅基; 或者  $R^1$ ,  $R^2$  成环为  $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_2N(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_5-$  或者  $-(CH_2)_6-$ 。

尤其推荐  $R^4$  为  $C_1 \sim C_4$  烷基(比如丁基), 苄基或  $C_1 \sim C_4$  烷基取代的苄基; 对甲氧基苄基; 对硝基苄基; 对氯苄基; 2, 4-二氯苄基; 2, 4-二甲氧基苄基; 或三烷基硅基。

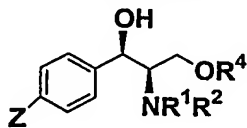
尤其推荐  $Z$  为  $Cl$ ,  $Br$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $CH_3CH_2SO_2$ ,  $CH_3O$ ,  $OH$  或者  $C_1 \sim C_4$  烷基; 特别推荐  $Z$  为  $CH_3SO_2$  或者  $NO_2$ ;

并且当  $Z$  为苯环 4 位硝基,  $R^1$  为  $N=O$ ,  $R^2$  为  $COCH_3$  时,  $R^4$  仅为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基, 或者三烷基硅基;

当  $Z$  为苯环 4 位硝基,  $R^1$ ,  $R^2$  为甲基时, 所述的配体仅为 (1R, 2R)-2-*N, N*-二甲基-1-(4-硝基苯基)-3-*O*- $R^4$  取代-1-丙醇;

当  $Z$  为苯环 4 位甲氧基,  $R^1$ ,  $R^2$  为甲基时,  $R^4$  仅为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基; 取代基为如前所述;

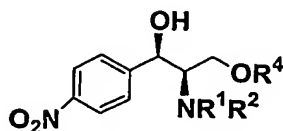
推荐本发明的新的配体为如下结构的化合物及其对映体:



$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $Z$  如前所述。

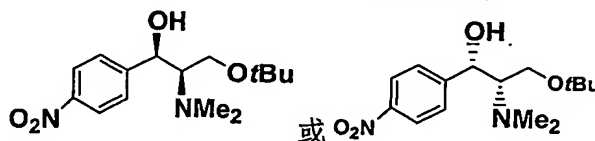


进一步推荐本发明的新的手性配体为如下结构的化合物或其对映体

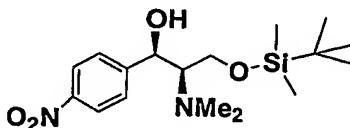


$R^1, R^2, R^4$  如前所述, 进一步推荐  $R^1, R^2$  为甲基.

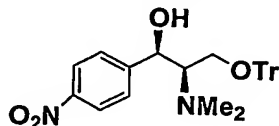
进一步推荐本发明的新的手性配体为如下结构的化合物:



进一步推荐本发明的新的手性配体为如下结构的化合物:



进一步推荐本发明的新的手性配体为如下结构的化合物:



除非另外说明, 本发明所述的烷基指支链或直链的饱和脂肪碳氢官能团; 推荐烷基为 1 到 20 个碳数, 进一步推荐为 1 到 4 碳数的支链或直链的饱和脂肪碳氢官能团, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等。卤素为氟、氯、溴或碘。

所述烷氧基的烷基指支链或直链的饱和脂肪碳氢官能团; 推荐烷基为 1 到 20 个碳数, 进一步推荐为 1 到 4 碳数的支链或直链的饱和脂肪碳氢官能团

所述的环烷基指 3 到 20 碳原子, 推荐 3 到 6 碳原子。

所述的芳基推荐苯基, 萘基, 呋喃, 噻吩, 吡咯, 进一步推荐苯基。

所述的烷氧羰基推荐为 1 到 20 的碳数, 进一步推荐 1 到 4 碳数

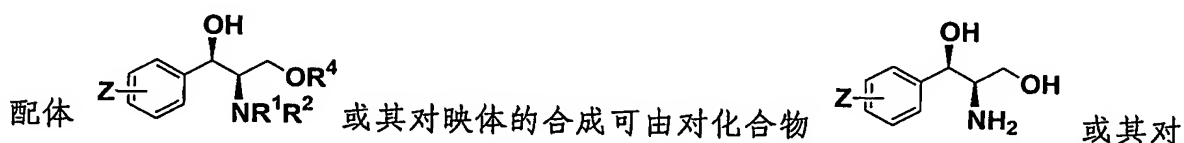
本发明中  $R^1$  和  $R^2$  可以为相同或不同的基团。  $R^1$  和  $R^2$  为任何合适的氨基保护基, 包括但不限于烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基或三烷基硅基 (所述的取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $C_1 \sim C_4$  烷基,  $C_1 \sim C_4$  烷氧基, CN); 或者  $R^1, R^2$  可以成环为  $-(CH_2)_nX(CH_2)_m-$ , 其中 X 可以为  $CH_2$ , O 或 NH; n, m 是 1 到 6 的整数。推荐  $R^1$  或  $R^2$  为  $C_1 \sim C_4$  烷基, 三苯甲基, 叔丁基二甲基硅基, 苄基或  $C_1 \sim C_{20}$  烷基取代的烷基; 对甲氧基苄基; 对硝基苄基; 对氯苄基; 2, 4-二氯苄基; 2, 4-二甲氧基苄基; 进一步推荐  $C_1 \sim C_4$  烷基, 苄基或  $C_1 \sim C_4$  烷基取代的苄基; 对甲氧基苄基; 对硝基苄基; 对氯苄基; 2, 4-二氯苄基; 2, 4-二甲氧基苄基; 或者  $R^1, R^2$  可以成环  $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_2N(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$  或者  $-(CH_2)_6-$ 。其他的氨基保护基参照 T.

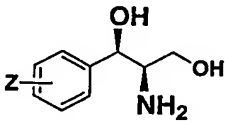
W. Greene *et al.*, Protective groups in Organic Synthesis 3rd Ed. John Wiley 1999, pp. 494-653. 进一步推荐氨基保护基为对甲氧基苄基。

P 为氢或任何合适的氨基保护基, 氨基保护基如前所述。

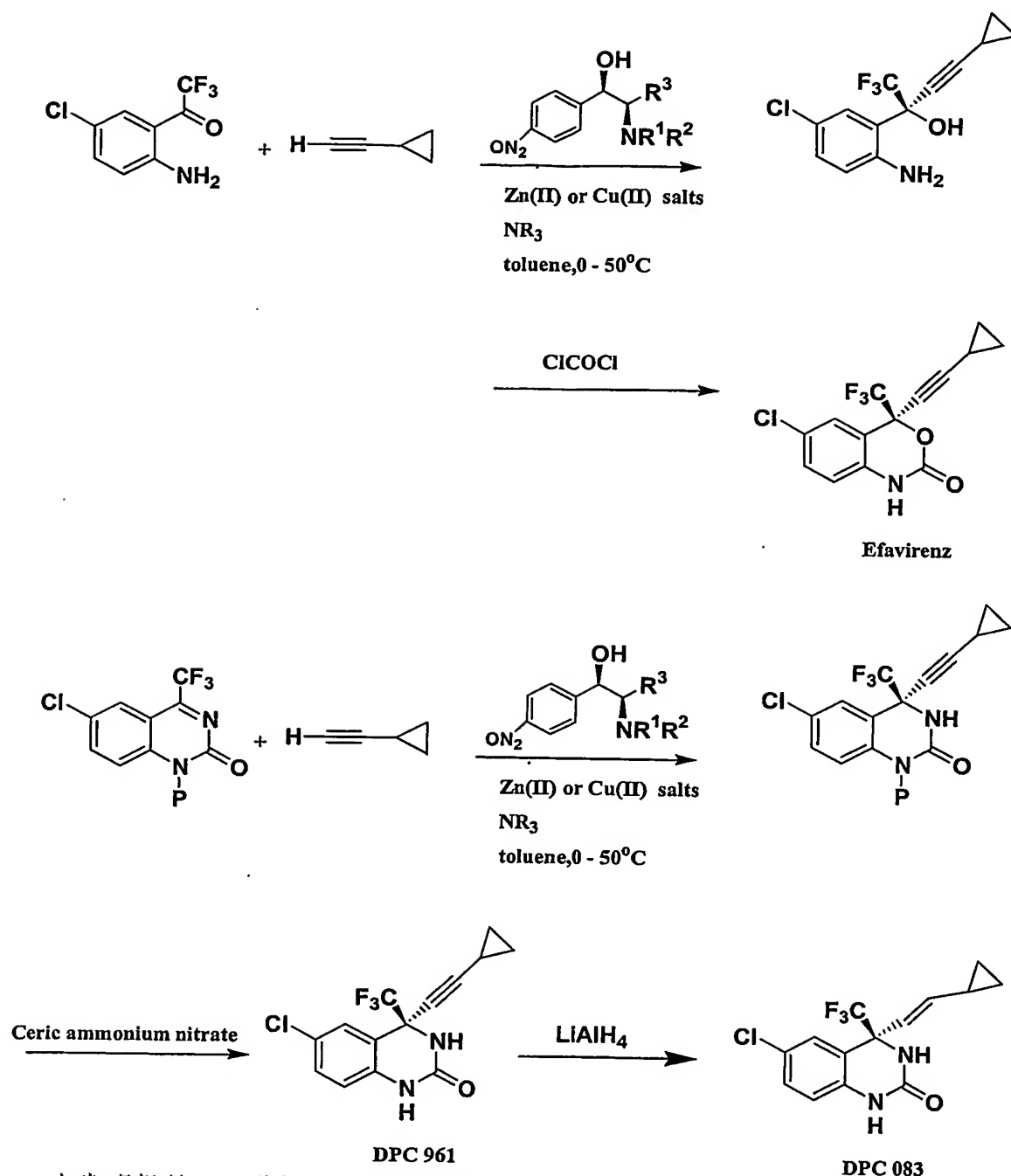
本发明中,  $R^4$  是任何合适的氧保护基包括但不限于烷基、取代烷基、苄基、取代苄基或三烷基硅基保护基等。上述氧保护基推荐为  $C_1-C_{20}$  的烷基、 $C_1-C_{20}$  取代烷基、苄基、取代苄基或  $C_1-C_{20}$  的三烷基硅基保护基。所述的烷基或苄基上的取代基推荐苯基、萘基、卤代、硝基、羟基、 $C_1-C_3$  羟烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、CN 等。 $R^3$  例如  $C_1-C_4$  烷基、二苯甲基、叔丁基二甲基硅基、苄基或  $C_1-C_4$  烷基取代的苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、对氯苄基、2, 4 二氯苄基、2, 4-二甲氧基苄基对甲氧基苄基; 对硝基苄基; 对氯苄基; 2, 4 二氯苄基; 2, 4-二甲氧基苄基; 或叔丁基二甲基硅基保护基。其他的氧保护基参照 T. W. Greene *et al.*, Protective groups in Organic Synthesis 3rd Ed. John Wiley 1999, pp. 17-245. 推荐的氧保护基为叔丁基。

本发明中, 拉电子基团包括但不限于卤素,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $CH_3CH_2SO_2$ ,  $PhCH_2OCO$  或者  $AcO$ 。给电子基团包括但不限于烷氧基 (推荐  $C_1-C_{20}$  的烷氧基),  $OH$ ,  $Me_2NCH_2CH_2O$ ,  $Et_3NCH_2CH_2O$ ,  $NH_2$ , 烷基 (推荐  $C_1-C_{20}$  的烷基)。



例如
 
 的 2 位氨基可以先与合适的醛缩合再还原保护。还原剂如甲酸,  $NaBH_4$ ,  $KBH_4$ ,  $LiAlH_4$  或者  $Pd/C$ 。2 位氨基也可以在碱作用下用  $R^1X$  或者  $R^2X$  在有机溶剂中反应保护, 其中  $X$  为卤素。而 3 位的氧可以用异丁烯在酸作用下进行叔丁基保护。也可以用  $R^3X$  在碱作用下进行保护, 其中  $X$  为卤素。上述反应均为常规反应。所述的碱可以为无机或有机碱, 比如  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $NaOH$ ,  $KOH$  或者  $NEt_3$ 。所述有机溶剂可以为醇, 卤代烷烃, 或醚类。详细的实施如用甲醛和甲酸在回流条件下实现 2 位氨基的双甲基保护, 或者先与苯甲醛缩合再  $NaBH_4$  还原实现苄基保护, 其中缩合时加入铜盐 (如  $CuSO_4$ ) 作为催化剂或加入脱水剂。

应用本发明的方法, Efavirenz, DPC 961 和 DPC 083 可以用如下路线合成。



本发明提供了一种新的手性氨基醇配体,同时提供了手性氨基醇配体用于不对称加成反应的方法,特别适用于不对称合成高光学活性的 DPC 961, DPC083 和 efavirenz, 通过炔锌或炔铜对酮亚氨中间体不对称加成生成炔丙胺, ee 值高达 99%; 或者通过炔锌或炔铜对酮中间体不对称加成, 生成炔丙叔醇。

与已有的合成 DPC 961 的方法相比, 本发明工艺涉及手性氨基醇配体参与的不对称加成反应。以前的这些方法制备 DPC 961 是通过分步结晶或非对映选择性 1, 4-加成的方法来合成, 均需使用手性辅基 (*Journal of Organic Chemistry* vol. 68, no. 3, 2003, 754-761; *Tetrahedron Letter* vol. 41, 2000, 3015-3019)。最近, WO 2001070707 公布了一种通过不对称加成方法不对称合成 DPC961 的工艺。然而, 该工艺需在零下 20

度的条件下进行, 需要使用大大过量的危险的强碱(烷基锂试剂)和大大过量的手性配体. 而本发明工艺中所用条件非常温和(20-40°C). 所用配体廉价还可以回收利用. 后处理简单, 这些都使该工艺易于工业化.

### 具体实施方式

以下实施例有助于理解本专利但不限于此范围.

#### 实施例 1

(1R, 2R)-2-*N,N*-二甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇的制备:

参照文献 Jiang, B.; Chen, Z. L.; Tang, X. X. *Org. Lett.* 2002, 4, 3451. 合成

#### 实施例 2

(1R, 2R)-3-叔丁氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇的制备:

0-5 °C 下, 将浓硫酸 0.8g 滴加入 (1R, 2R)-2-*N,N*-二甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇 (1.8 g, 7.5mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 溶液中. 保持 0-5 °C 下通入异丁烯气体一个小时. 再滴加入浓硫酸 0.2g, 混合物回到室温剧烈搅拌反应 5-7h 并且连续通入异丁烯气体. 混合物冷到 0-5°C 加入饱和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液. 有机相干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 浓缩后重结晶纯化得配体 1.44 g (65%). mp 100.0 - 101.3 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +23.5$  (c, 1.00, CHCl<sub>3</sub>); FTIR (KBr) 3333, 2972, 1606, 1523, 1357, 1197, 861 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 3.0 Hz, and 9.9 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 6.5 Hz, and 10 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 1.06 (s, 9H); <sup>13</sup>CNMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  150.6, 147.6, 128.46, 123.49, 73.3, 70.3, 69.8, 56.0, 41.8, 27.4; MS (EI) *m/e* 223 (M<sup>+</sup>-73, 3), 209 (21), 144 (68), 88 (100), 71 (10), 57 (31); Anal. calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 60.81; H, 8.11; N, 9.46. Found: C, 60.72; H, 8.26; N, 9.14.

#### 实施例 3

(1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇的制备:

(1R, 2R)-2-*N,N*-二甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇 (1.946g, 8.1mmol) 溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30mL), 0°C 下加入 TBDMSCl (1.28g, 5.3mmol) 和咪唑 (1.4g, 20.6mmol) 混合物搅拌过夜后处理得产品 2.72g. FTIR (KBr) 3344, 2954, 1606, 1525, 1349 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.25-8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.6-7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.77-3.6 (dd, *J* = 11.3 Hz, 2.7 Hz 1H), 3.5-3.45 (dd, *J* = 11.3 Hz, 6.0 Hz 1H), 2.50 (m, 7H), 1.85 (s, 8H), 0.1 (s, 6H); <sup>13</sup>CNMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  150.2, 147.4, 128.0, 123.3, 69.0, 57.1, 41.6, 25.7, 17.9, -5.9; MS (EI) *m/e* 297 (M<sup>+</sup>-57, 0.3), 209 (8.2), 202 (100). Anal. calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si: C, 57.60; H, 8.53; N, 7.90. Found: C, 57.82; H, 8.18; N, 7.77.

#### 实施例 4

(1R, 2R)-3-三苯甲氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇的制备:

(1R, 2R)-2-*N,N*-二甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇 (1.946g, 8.1mmol) 溶解于

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL),  $0^\circ\text{C}$  下加入三苯基氯甲烷 (3.34g, 12mmol) 和三乙氨 (2mL) 混合物搅拌过夜后处理得产品 4.8g. FTIR (KBr) 3344, 2954, 1606, 1525, 1349  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09–8.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.36–7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.25–7.17 (m, 5H), 4.27 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 10.2$  Hz, 6.4 Hz 1H), 3.01 (dd,  $J = 10.7$  Hz, 3.9 Hz 1H), 2.71 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 0.1 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.1, 147.6, 143.6, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.3, 123.7, 87.7, 70.9, 70.6, 58.6, 41.6

#### 实施例 5

(1R, 2R) -2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇的制备:

(1R, 2R) -2-氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇 (2.12g, 10mmol) 和苯甲醛 (1.2g, 10.5mmol) 加入甲醇 (10mL) 中, 再加入  $\text{CuSO}_4$  (0.2g)。混合物回流反应 7hr, 冷却到室温, 过滤, 滤液中加入 THF (10mL)。然后分批加入  $\text{NaBH}_4$  (0.4g)。混合物回流反应 2hr 后冷却。加入 5% HCl 酸化溶液。用乙醚萃取浓缩。残余物与  $\text{HCHO}$  (10mL) 和  $\text{HCOOH}$  (10mL) 回流反应 8hr。冷却, 用 NaOH 中和。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取,  $\text{NaSO}_4$  干燥 再重结晶纯化后得 1.2g 产品直接下步反应。

#### 实施例 6

(1R, 2R) -3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-1-(对硝苯基) -1-丙醇:

(1R, 2R) -2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇 (632mg) 溶解于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15mL) 中, 冷至  $0^\circ\text{C}$  下再加入叔丁基二甲基氯硅烷 (300mg, 2mmol) 和咪唑 (136mg, 2mmol)。混合物反应过夜。后处理得产品 600mg。FTIR (KBr) 3344, 2972, 1606, 1525, 1348  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.38–7.31 (m, 5H), 4.70 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.77–3.55 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.01 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.6, 147.6, 138.46, 129.2, 128.8, 128.4, 127.7, 123.69, 70.3, 69.8, 60.1, 58.0, 37.5, 26.0, 18.3, -5.4; MS (EI)  $m/e$  415 ( $M^+$ -15, 0.9), 278 (100), 91 (73);

#### 实施例 7

(1R, 2R) -3-(三苯基甲氧基)-2-*N*-苄基-*N*-甲氨基 -1-(对硝苯基) -1- 丙醇:

(1R, 2R) -2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇 (380mg, 1.2mmol) 溶解于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15mL) 中,  $0^\circ\text{C}$  下加入三苯基氯甲烷 (334mg, 1.2mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.2mL)。搅拌过夜后分离得产品 500mg。mp  $58.0 - 59.3^\circ\text{C}$ ; FTIR (KBr) 3314, 2926, 1602, 1521, 1346  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.40–7.19 (m, 22H), 4.30 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.94 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.73 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.06 (m, 1H) 2.89 (m, 1H), 2.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.6, 147.6, 143.46, 138.2, 129.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.7, 127.4, 123.7, 87.8, 70.5, 69.8, 60.1, 58.0, 37.0; MS (EI)  $m/e$  406 ( $M^+$ -152, 24.9), 243 (100); Anal. calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 77.42; H, 6.09; N, 5.02. Found: C, 77.26; H, 6.06; N, 4.65.

## 实施例 8

(1R, 2R) -3-(三苯基甲氧基)-2-*N,N*-二甲氨基 -1-(苯基) -1-丙醇的合成

(1R, 2R) -2-*N,N*-二甲氨基-1-(苯基)-1, 3-丙二醇 (1.95g, 10mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL),  $0^\circ\text{C}$  下加入三苯基氯甲烷 (3.33g, 12mmol) 和三乙氨 (2mL) 室温搅拌过夜后处理得产品 4.0g. FTIR (KBr) 3344, 2954, 1609, 1525, 1349  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-7.06 (m, 20H), 4.87 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J = 10.2$  Hz, 6.4 Hz 1H), 3.51 (dd,  $J = 10.7$  Hz, 3.9 Hz 2H), 2.80 (m, 1H), 2.38 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.6, 138.9, 128-129 (16 C), 125.7-126.6 (4 C), 84.9, 72.9, 68.6, 69.6, 49.6, 39.6.

## 实施例 9

(1R, 2R) -3-(三苯基甲氧基)-2-*N,N*-二甲氨基 -1-(对甲磺酰基苯基) -1-丙醇的合成

(1R, 2R) -2-*N,N*-二甲氨基-1-(对甲磺酰基苯基)-1, 3-丙二醇 (5.46g, 20mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80mL),  $0^\circ\text{C}$  下加入加入三苯基氯甲烷 (6.8g, 25mmol) 和三乙氨 (4mL) 室温搅拌过夜后处理得产品 9.10g. FTIR (KBr) 3344, 2954, 1609, 1525, 1349  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.27-7.19 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.12-7.04 (m, 15H), 4.86 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J = 10.2$  Hz, 6.4 Hz 1H), 3.56 (dd,  $J = 10.2$  Hz, 6.4 Hz 2H), 2.94 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.38 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.8, 143.0, 138.6, 135.0, 129-126 (16C), 84.9, 72.9, 69.6, 68.0, 49.6, 41.0, 39.6.

## 实施例 10

(1R, 2R) -2-*N* -吡咯烷基-3-(对硝基苯基) -1, 3-丙二醇:

(1R, 2R) -2-氨基-3-(对硝基苯基) -1, 3-丙二醇 (2.12g, 10mmol) 溶于 DMF 中 (10 mL),  $0-5^\circ\text{C}$  下加入无水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.15g, 22mmol), 滴加 1, 4-二溴丁烷 (2.4g, 11mmol). 混合物恢复到室温搅拌 35 小时. 过滤后滤液水洗, EtOAc 萃取. 纯化得产品 2.2g (83%) 为黄色油状物. FTIR (neat) 3393, 2969, 1605, 1521, 1348  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.80 (br, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 5H), 1.79-1.68 (m, 4H); MS (ESI)  $m/e$  267 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

## 实施例 11

(1R, 2R) -3-(叔丁基二甲基硅氧基)-2-*N*-吡咯烷基-1-(对硝基苯基)-1-丙醇:

(1R, 2R) -2-*N* -吡咯烷基-3-(对硝基苯基)-1, 3-丙二醇 (2.66g, 10mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 mL). 冷却到  $0-5^\circ\text{C}$ , 加入咪唑 (680 mg, 10 mmol) 和 TBDMSCl (1.65g 11 mmol). 混合物恢复到室温搅拌 5h. 后处理得 3.0g (79%) 黄色油状物产品. FTIR (neat) 3346, 2937, 2924, 2858, 1604, 1525, 1347  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.70 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 4.0$  Hz, and 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 5.3$  Hz, and 10.8 Hz, 1H), 2.82-2.71 (m, 5H), 1.83-1.73 (m, 4H), 0.85 (s, 9H), -0.08 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.8, 147.2, 127.7, 123.2, 69.8, 67.4, 58.2, 49.2, 25.7, 23.4, 17.9, -5.8; MS (ESI)  $m/e$  381 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

## 实施例 12

**环丙基乙炔对三氟甲基苯基酮的加成**

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-叔丁氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (2.96g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol) 和三氟甲基苯基酮 (1.74g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (75% 产率, 99.3%ee), 水相用氢氧化钠中和后回收配体。

**实施例 13****环丙基乙炔对 2-氨基-5-氯苯基三氟甲基酮的加成**

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (3.54g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol), 两小时后加入 2-氨基-5-氯苯基三氟甲基酮 (2.23g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (60% 产率, 90.1%ee)。

**实施例 14 环丙基乙炔对 2-氨基-5-氯苯基三氟甲基酮的加成**

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-叔丁氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (2.96g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol), 两小时后加入 2-氨基-5-氯苯基三氟甲基酮 (2.23g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (60% 产率, 99.1%ee)。

**实施例 15****叔丁基乙炔对 2-氨基-4, 5-二氟苯基三氟甲基酮的加成**

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (354mg, 1mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (0.36g, 1mmol) 溶于甲苯 (2mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (0.21mL, 1.5mmol)。一小时后加入叔丁基乙炔 (1.3mL, 12mmol) 和 2-氨基-4, 5-二氟苯基三氟甲基酮 (2.3g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。稀盐酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (85% 产率, 94.1%ee)。

**实施例 16****苯乙炔对 2-氨基-4, 5-二氟苯基三氟甲基酮的加成**

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-三苯基甲氧基-2-*N*-苄基-*N*-甲基氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (558mg, 1mmol) 和  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (0.36g, 1mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (0.21mL, 1.5mmol)。一小时后加入苯乙炔 (1.1mL, 12mmol) 和 2-氨基-4, 5-二氟苯基三氟甲基酮 (2.3g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (67% yield, 55%ee)。

**实施例 17****环丙基乙炔对 2-氨基-5-氯苯基三氟甲基酮的加成**

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-2-甲基-2-*N*-甲基-*N*-苄基-1-苯基-1-乙醇 (2.55g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol), 两小时后加入 2-氨基-5-氯苯

基三氟甲基酮 (2.23g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和氯化铵水溶液淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (51% 产率, 96.1%ee)。

#### 实施例 18

##### 环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-叔丁氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (2.96g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (95% 产率, 99.3%ee), 水相用氢氧化钠中和后回收配体。

#### 实施例 19

##### DPC961 的制备

*N*-对甲氧基苄基保护的 DPC961 (2mmol) 溶于 10% aqueous  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10mL), 加入硝酸铯铵 (4.4g, 8mmol)。25°C 反应 4 小时。体系用水稀释乙酸乙酯萃取。浓缩后得 DPC961 (80% 产率)

#### 实施例 20

##### 环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (3.54g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (72% 产率, 99.1%ee)。

#### 实施例 21

##### 环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-三苯基甲氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (4.82g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (76% yield, 98.0%ee)。

#### 实施例 22

##### 环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-三苯基甲氧基-2-*N*-苄基-*N*-甲基氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (5.58g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和氯化铵水溶液淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (80% yield, 51.0%ee)。

#### 实施例 23

##### 环丙基乙炔对亚氨的加成



25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-三苯基甲氧基-2-*N*-苄基-*N*-甲基氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (5.58g, 10mmol) 和 Cu(OTf)<sub>2</sub> (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入 NEt<sub>3</sub> (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (68% 产率, 98.0%ee)

#### 实施例 24

##### 环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (354mg, 1mmol) 和 Zn(OTf)<sub>2</sub> (0.36g, 1mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入 NEt<sub>3</sub> (0.21mL, 1.5mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品。(75% 产率, 98.1%ee)。

#### 实施例 25

##### 环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-三苯基甲氧基-2-*N*-苄基-*N*-甲基氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (558mg, 1mmol) 和 Cu(OTf)<sub>2</sub> (0.36g, 1mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入 NEt<sub>3</sub> (0.21mL, 1.5mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (67% yield, 45%ee)。

#### 实施例 26

##### 叔丁基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (3.54g, 10mmol) 和 Zn(OTf)<sub>2</sub> (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入 HN*i*Pr<sub>2</sub> (2.0mL)。一小时后加入叔丁基乙炔 (1.3mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (45% yield, 96.5%ee)。

#### 实施例 27

##### 环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (3.54kg, 10mol) 和 Zn(OTf)<sub>2</sub> (3.6kg, 10mol) 溶于甲苯 (10L) 中。再加入三乙氨 (2.0L, 15mol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2L, 12mol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69kg, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (90.9% yield, 99.1%ee)

#### 实施例 28

##### 苯乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-叔丁氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (2.96g, 10mmol) 和 Zn(OTf)<sub>2</sub> (3.6g, 10mmol) 溶于 THF (10mL) 中。再加入 NEt<sub>3</sub> (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入苯乙炔 (1.1mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(I)

(3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (91% yield, 99.0%ee)。

#### 实施例 29

##### 环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (3.54g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol), 混合物 50°C 反应 2hr 再到 25 度, 再加入对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (81% yield, 97.1%ee)。

#### 实施例 30

##### 环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (3.54g, 10mmol) 和  $\text{ZnBr}_2$  (2.3g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol), 混合物 50°C 反应 2hr 再到 25 度, 再加入对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (31% yield, 63.1%ee)。

#### 实施例 31

##### 环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-2-叔丁氧羰基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-2-氨基乙醇 (3.1g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (95% 产率, 99.3%ee), 水相用氢氧化钠中和后回收配体。

#### 实施例 32

##### 环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-2-羧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-2-氨基乙醇 (2.5g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (95% 产率, 90.3%ee), 水相用氢氧化钠中和后回收配体。

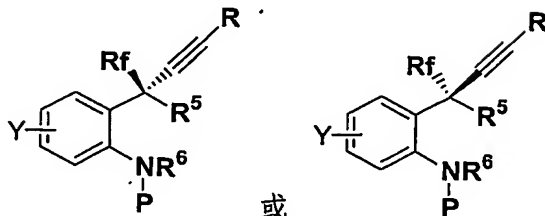
#### 实施例 33

##### 环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体 (1R, 2R)-2-甲基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-2-氨基乙醇 (2.3g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔 (1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(I) (3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (95% 产率, 60.5%ee), 水相用氢氧化钠中和后回收配体。

# 权 利 要 求

## 1. 一种不对称合成如下结构的手性化合物的工艺



其中 Y 为氢，单取代或多取代的拉电子或给电子基团，Y 位于苯环的邻，间或对位；  
P 为氢或氨基保护基；

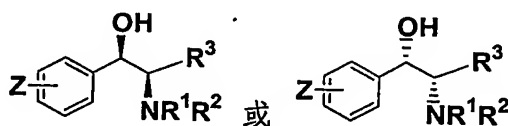
Rf 为含氟烷基；

R 为三烷基硅基，烷基，环烷基或芳基；

R<sup>5</sup> 为羟基时 R<sup>6</sup> 为氢，或者 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 可以成环为 -HNCO-；

其特征是包括如下步骤：

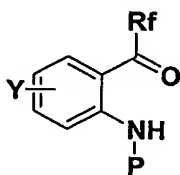
(a) 将手性配体 (1R, 2R)-2-N, N-取代-1-(取代苯基)-2-取代-2-氨基乙醇或其对映体，如下结构



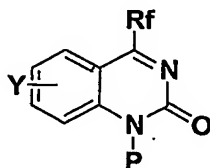
其中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 为氨基保护基，R<sup>3</sup> 为烷基，烷氧基取代的烷基，硅氧基取代的烷基，羧基，烷氧羰基，羟甲基，环烷基，芳基或 CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>，其中 R<sup>4</sup> 为氧保护基，

Z 为氢，单取代或多取代的拉电子或给电子基团，Z 位于苯环的邻，间或对位  
与端炔和一种 Zn(II)，Cu(II) 或 Cu(I) 盐混合于有机溶剂中，加入有机碱，所述端炔为 H—C≡C—R，R 如前所述，

(b) 在 (a) 步混合液中加入如下结构的反应物

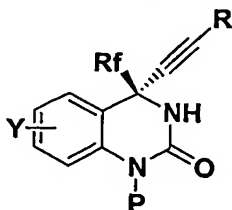


或者如下结构的反应物



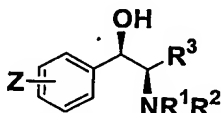
得到产物，其中 P, Rf, Y 如前所述；

2. 如权利要求 1 所述工艺,其特征是用于不对称合成如下结构的手性化合物或其对映体



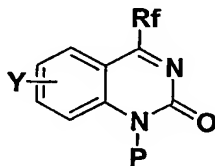
包括如下步骤

- (a) 将手性配体 (1R, 2R)-2-*N,N*-取代-1-(取代苯基)-2-取代-2-氨基乙醇, 如下结构,



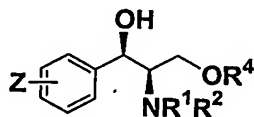
其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  和  $Z$  如权利要求 1 所述, 或其对映体, 与端炔和一种  $Zn(II)$ ,  $Cu(II)$  或  $Cu(I)$  盐混合于一种有机溶剂中, 再加入有机碱, 端炔为  $H-C\equiv C-R$ ,  $R$  如权利要求 1 所述;

- (b) 在 (a) 步混合液中加入如下结构的反应物



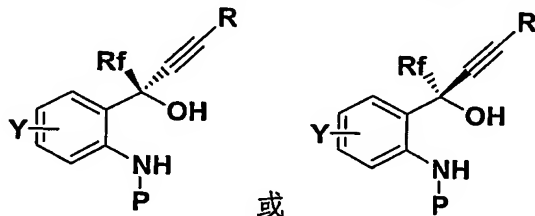
得到产物, 其中  $Y$ ,  $P$ ,  $R_f$  如权利要求 1 所述;

3. 如权利要求 2 所述工艺,其特征是所述手性配体为 (1R, 2R)-2-*N,N*-取代-1-(取代苯基)-3-氧取代-1-丙醇, 如下结构



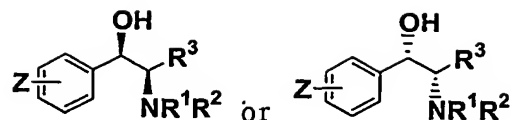
其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  和  $Z$  如权利要求 1 所述, 或其对映体。

4. 如权利要求 1 所述工艺,其特征是用于不对称合成如下结构的手性化合物



包括如下步骤:

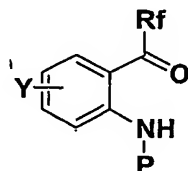
- (a) 将手性配体如下结构



其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z$  如权利要求 1 所述, 或其对映体;

与端炔和  $Zn(II)$  盐或  $Cu$  盐混合于一种非质子溶剂中, 再加入有机碱, 端炔为  $H-C\equiv C-R$ ,  $R$  如权利要求 1 所述;

(b) 在 (a) 步混合液中加入如下结构的反应物



得到产物, 其中  $Y$ ;  $P$ ,  $R_f$  如权利要求 1 所述;

5. 如权利要求 1 所述工艺, 其特征是  $R^1$ ,  $R^2$  是烷基, 取代烷基、苄基, 取代苄基或三烷基硅基, 所述取代基是苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $C_1 \sim C_3$  羟烷基、 $C_1 \sim C_4$  烷基,  $C_1 \sim C_3$  烷氧基或  $CN$ , 或者  $R^1$ ,  $R^2$  可以成环  $-(CH_2)_nX(CH_2)_m-$ , 其中  $X$  可以为  $CH_2$ ,  $O$  或  $NH$ ;  $n, m$  为 1 到 6 的整数,

$P$  为氢, 烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基或三烷基硅基, 所述取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基

$R^3$  为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基或三烷基硅基, 所述取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $C_1 \sim C_3$  羟烷基、 $C_1 \sim C_4$  烷基,  $C_1 \sim C_3$  烷氧基或  $CN$ ;

拉电子基团是卤素,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $CH_3CH_2SO_2$ ,  $PhCH_2OCO$ , 或  $AcO$ , 给电子基团为  $C_1 \sim C_3$  烷氧基,  $OH$ ,  $Me_2NCH_2CH_2O$ ,  $Et_2NCH_2CH_2O$ ,  $NH_2$ ,  $C_1 \sim C_4$  烷基。

6. 如权利要求 1 所述工艺, 其特征是  $R^1$  和  $R^2$  为  $C_1 \sim C_{20}$  烷基,  $C_1 \sim C_{20}$  取代烷基, 苄基, 取代苄基或三烷基硅基, 取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $C_1 \sim C_3$  羟烷基,  $C_1 \sim C_{20}$  烷基,  $C_1 \sim C_3$  烷氧基或  $CN$ ; 或者  $R^1$ ,  $R^2$  可以为  $-(CH_2)_nX(CH_2)_m-$ , 其中  $X$  可以为  $CH_2$ ,  $O$  或  $NH$ ;  $n, m$  为 1 到 6 的整数;

$R^3$  为  $C_1 \sim C_{20}$  烷基;  $C_1 \sim C_{20}$  烷氧基或硅氧基取代的烷基, 羧基,  $C_1 \sim C_{20}$  烷氧羰基, 羟甲基,  $C_3 \sim C_{20}$  环烷基, 芳基或  $CH_2OR^4$ , 其中  $R^4$  为  $C_1 \sim C_{20}$  烷基,  $C_1 \sim C_{20}$  取代烷基, 苄基或取代苄基, 取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $C_1 \sim C_3$  羟烷基,  $C_1 \sim C_4$  烷基,  $C_1 \sim C_3$  烷氧基或  $CN$ ;

$Z$  为  $H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $OH$ ,  $PhCH_2O$ ,  $AcO$ ,  $MeO$ ,  $EtO$ ,  $Me_2NCH_2CH_2O$ ,  $Et_2NCH_2CH_2O$ ,  $PhCH_2OCO$ ,  $t-Bu$ ,  $i-Pr$ ,  $NH_2$ , 或  $NO_2$

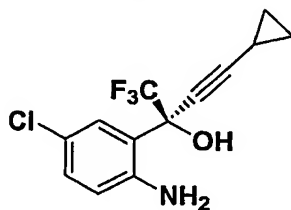
$P$  为氢,  $C_1 \sim C_{20}$  烷基,  $C_1 \sim C_{20}$  取代烷基, 苄基, 取代苄基或三烷基硅基, 取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $C_1 \sim C_3$  羟烷基,  $C_1 \sim C_4$  烷基,  $C_1 \sim C_3$  烷氧基或  $CN$ ;

$Y$  为  $H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $OH$ ,  $PhCH_2O$ ,  $AcO$ ,  $MeO$ ,  $EtO$ ,  $Me_2NCH_2CH_2O$ ,  $Et_2NCH_2CH_2O$ ,  $PhCH_2OCO$ ,  $t-Bu$ ,  $i-Pr$ ,  $NH_2$ , 或  $NO_2$

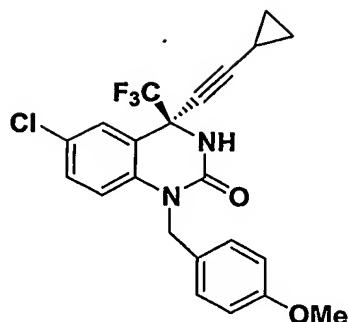
$R_f$  为  $C_1 \sim C_{20}$  含氟烷基;

$R$  为  $C_1 \sim C_{20}$  三烷基硅基,  $C_1 \sim C_{20}$  烷基,  $C_3 \sim C_{20}$  环烷基或芳基;

7. 如权利要求 1 所述工艺, 其中  $R^1$  和  $R^2$  为  $C_1 \sim C_4$  烷基, 三苯甲基, 叔丁基二甲基硅基, 苄基,  $C_1 \sim C_4$  烷基取代的苄基; 对甲氧基苄基, 对硝基苄基, 对氯苄基, 2, 4-二氯苄基, 2, 4-二甲氧基苄基, 或者  $R^1, R^2$  环化为  $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_2N(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_5-$  或  $-(CH_2)_6-$ ;  
 $R^3$  为  $C_1 \sim C_4$  烷基,  $C_1 \sim C_4$  烷氧基或硅氧基取代的烷基, 羧基,  $C_1 \sim C_4$  烷氧羰基, 羟甲基,  $C_3 \sim C_6$  环烷基, 芳基或  $CH_2OR^4$ , 其中  $R^4$  为  $C_1 \sim C_4$  烷基, 三苯甲基, 叔丁基二甲基硅基, 苄基,  $C_1 \sim C_4$  烷基取代的苄基; 对甲氧基苄基, 对硝基苄基, 对氯苄基, 2, 4-二氯苄基, 2, 4-二甲氧基苄基, 或三烷基硅基;  
 $Z$  为 H, F, Cl, Br, I,  $CH_3SO_2OH$ ,  $PhCH_2O$ ,  $AcO$ ,  $MeO$ ,  $EtO$ ,  $Me_2NCH_2CH_2O$ ,  $Et_2NCH_2CH_2O$ ,  $PhCH_2OCO$ ,  $t-Bu$ ,  $i-Pr$ ,  $NH_2$ , 或者  $NO_2$ ;  
 $P$  为氢,  $C_1 \sim C_4$  烷基, 三苯甲基, 叔丁基二甲基硅基, 苄基,  $C_1 \sim C_4$  烷基取代的苄基; 对甲氧基苄基, 对硝基苄基, 对氯苄基, 2, 4-二氯苄基, 2, 4-二甲氧基苄基;  
 $Y$  为 H, Cl, Br,  $CH_3SO_2$ ,  $CH_3CH_2SO_2$ ,  $NO_2$  或 F;  
 $Rf$  为  $C_1 \sim C_4$  含氟烷基;  
 $R$  为  $C_1 \sim C_4$  烷基,  $C_3 \sim C_6$  环烷基或芳基, 所述芳基为苯基, 萘基, 呋喃, 噻吩, 吡咯; 卤素为氟, 氯, 溴, .
8. 如权利要求 1 所述工艺, 配体: 锌或铜盐: 有机碱: 底物酮或亚氨的反应摩尔配比为 0.1-3 : 0.1-3 : 1-4 : 1
9. 如权利要求 1 所述工艺, 锌盐选自  $ZnCl_2$ ,  $ZnBr_2$ ,  $ZnF_2$ ,  $ZnI_2$ ,  $Zn(OTf)_2$ ,  $CuCl_2$ ,  $CuBr_2$ ,  $Cu(OTf)_2$ ,  $CuCl$ ,  $CuBr$ ,  $Cu(OTf)$ .
10. 如权利要求 1 所述工艺, 有机碱选自  $MeN(iPr)_2$ ,  $HNEt_3$ ,  $N(iPr)_3$ , 吡啶,  $NEt_3$ , 哌啶,  $EtN(iPr)_2$ ,  $Bu_3N$ .
11. 如权利要求 1 所述工艺, 反应温度为 0-100°C
12. 如权利要求 1 所述工艺, 反应温度为 0-50°C.
13. 如权利要求 1 所述工艺, 有机溶剂选自 THF, 二氧六环,  $Et_2O$ , 苯, 单或多取代的烷基苯, DME, 甲苯, 正己烷,  $CH_2Cl_2$  和环己烷, 或者它们的混合物. 推荐溶剂为甲苯.
14. 如权利要求 1 所述工艺, 反应结束用质子源淬灭反应得产物。
15. 一种不对称合成如下结构的手性化合物

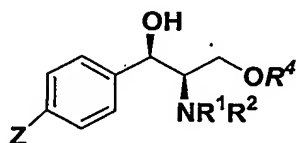


或如下结构手性化合物的工艺



包括如下步骤:

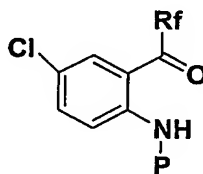
(a) 将 0.1-3 摩尔当量如下结构的化合物 (1R, 2R)-2-*N,N*-取代-1-(取代苯基)-3-氧取代-1-丙醇,



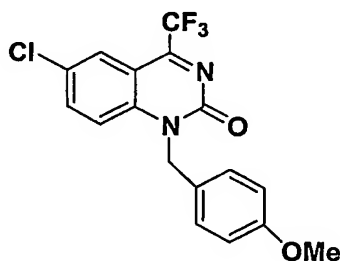
其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R'$ ,  $Z$  如权利要求 1 所述,

与 0.1~3 摩尔当量的环丙基乙炔及 0.1-3 摩尔当量的 Zn(II), Cu(I) 或 Cu(II) 盐混合于有机溶剂中, 加入 1-4 摩尔当量的有机碱;

(b) 在步骤 (a) 的混合液中加入 1.0 摩尔当量的如下结构的反应物



或者如下结构的反应物

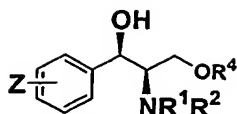


于 0-50°C 反应 1-20hr.

(c) 加入质子源淬灭反应;

(d) 得到产物.

16. 一种手性氨基醇配体, 其特征是具有如下结构的化合物或其对映体



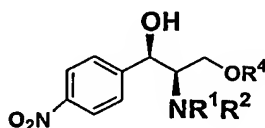
其中  $R^1$ ,  $R^2$  为氨基保护基,  $R^4$  为氧保护基;  $Z$  为单取代或多取代拉电子或给电子基团;

并且当  $Z$  为苯基 4 位  $\text{NO}_2$  取代,  $R^1$  为  $\text{N}=\text{O}$ ,  $R^2$  为  $\text{COCH}_3$  时,  $R^4$  仅为烷基, 取代烷基, 苄基, 或三烷基硅基;

当  $Z$  为苯基 4 位  $\text{NO}_2$  取代,  $R^1$ ,  $R^2$  为甲基时, 配体仅为 (1R, 2R)-2-*N,N*-二甲基-1-(4-硝基苯基)-3-*O-R'*-取代-1-丙醇;

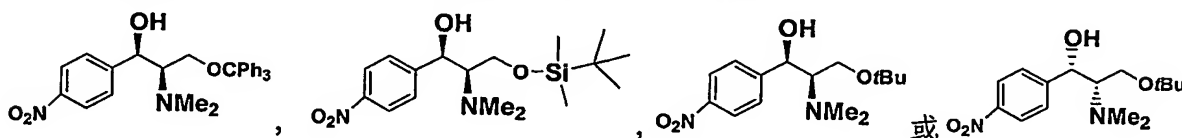
当  $Z$  为苯基 4 位  $\text{OCH}_3$  取代,  $R^1$ ,  $R^2$  为甲基时,  $R^4$  仅为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基; 所述取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $\text{C}_1\sim\text{C}_3$  羟烷基,  $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  烷基,  $\text{C}_1\sim\text{C}_3$  烷氧基或  $\text{CN}$ ;

17. 如权利要求 15 所述的配体, 其特征是具有如下结构或其对映体



其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  如权利要求 15 所述

18. 如权利要求 15 所述的配体, 其特征是具有如下结构



19. 如权利要求书 15 所述的配体, 其特征是其中  $R^1$  和  $R^2$  为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基或三烷基硅基, 取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $\text{C}_1\sim\text{C}_3$  羟烷基,  $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  烷基,  $\text{C}_1\sim\text{C}_3$  烷氧基; 或者  $R^1$ ,  $R^2$  可以为  $-(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_m-$ , 其中  $X$  可以为  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}$  或  $\text{NH}$ ;  $n, m$  为 1 到 6 的整数;

$R^4$  为烷基 取代烷基, 苄基或取代苄基, 取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $\text{C}_1\sim\text{C}_3$  羟烷基, 烷基,  $\text{C}_1\sim\text{C}_3$  烷氧基或  $\text{CN}$ ;

拉电子基团为卤素,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$ ,  $\text{PhCH}_2\text{OCO}$  or  $\text{AcO}$ . 给电子基团为  $\text{C}_1\sim\text{C}_3$  烷氧基,  $\text{OH}$ ,  $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  烷基;

并且当  $Z$  为苯基 4 位硝基取代,  $R^1$  为  $\text{N}=\text{O}$ ,  $R^2$  为  $\text{COCH}_3$  时,  $R^4$  仅为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基, 或三烷基硅基;

当  $Z$  苯基 4 位硝基取代,  $R^1$ ,  $R^2$  为  $\text{CH}_3$  时, 配体仅为 (1R, 2R)-2-*N,N*-二甲基-1-(4-硝基苯基)-3-*O-R'*-1-丙醇;

当  $Z$  为苯环 4 位甲氧基取代,  $R^1$ ,  $R^2$  为甲基时,  $R^4$  仅为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基;

20. 如权利要求 15 所述的配体, 其特征是  $R^1$  和  $R^2$  为  $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$  烷基,  $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$  取代烷基, 苄基, 取代苄基或  $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$  三烷基硅基, 取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,



$C_1-C_3$  羟烷基,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_3$  烷氧基或 CN; 或者  $R^1, R^2$  可以为  $-(CH_2)_nX(CH_2)_m-$ , 其中 X 为  $CH_2, O$  或  $NH$ ;  $n, m$  为 1 到 6 的整数;

$R^4$  为  $C_1-C_{20}$  烷基,  $C_1-C_{20}$  取代烷基, 苄基, 取代苄基或三烷基硅基, 取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $C_1-C_3$  羟烷基,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_3$  烷氧基或 CN;

Z 为 F, Cl, Br, I,  $CH_3SO_2OH$ ,  $PhCH_2O$ , AcO, MeO, EtO,  $Me_2NCH_2CH_2O$ ,  $Et_2NCH_2CH_2O$ ,  $PhCH_2OCO$ ,  $t-Bu$ ,  $i-Pr$ ,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ;

并且当 Z 为苯环 4-位  $NO_2$  取代,  $R^1$  为  $N=O$ ,  $R^2$  为  $COCH_3$  时,  $R^4$  仅为烷基, 取代烷基苄基或取代苄基, 或三烷基硅氧基;

当 Z 为苯环 4 位硝基取代,  $R^1, R^2$  为甲基时, 配体仅为 (1R, 2R)-2-*N, N*-二甲基-1-(4-硝基苯基)-3-*O-R'*-1-丙醇;

当 Z 为苯环 4 位甲氧基取代,  $R^1, R^2$  为甲基时,  $R^4$  仅为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基, 取代基为苯基, 萘基, 卤素, 硝基, 羟基,  $C_1-C_3$  羟烷基,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_3$  烷氧基或 CN;

21. 如权利要求 15 所述的配体, 其特征是其中  $R^1$  和  $R^2$  为  $C_1-C_4$  烷基, 三苯甲基, 叔丁基二甲基硅基, 苄基,  $C_1-C_4$  烷基取代的苄基; 对甲氧苄基, 对硝基苄基, 对氯苄基; 2, 4-二氯苄基; 2, 4-二甲氧基苄基;

$R^4$  为  $C_1-C_4$  烷基, 三苯甲基, 叔丁基二甲基硅基, 苄基,  $C_1-C_4$  烷基取代的苄基; 对甲氧苄基; 对硝基苄基, 对氯苄基; 2, 4-二氯苄基; 2, 4-二甲氧基苄基;

Z 为 F, Cl, Br, I,  $CH_3SO_2OH$ ,  $PhCH_2O$ , AcO, MeO, EtO,  $Me_2NCH_2CH_2O$ ,  $Et_2NCH_2CH_2O$ ,  $PhCH_2OCO$ ,  $t-Bu$ ,  $i-Pr$ ,  $NH_2$ , 或  $NO_2$ ;

并且当 Z 为苯环 4 位  $NO_2$  取代,  $R^1$  为  $N=O$ ,  $R^2$  为  $COCH_3$  时,  $R^4$  仅为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基, 或三烷基硅基;

当 Z 为苯环 4 位  $NO_2$  取代,  $R^1, R^2$  为甲基时, 所述的配体仅为 (1R, 2R)-2-*N, N*-二甲基-1-(4-硝基苯基)-3-*O-R'*-1-丙醇;

当 Z 为苯环 4 位甲氧基取代,  $R^1, R^2$  为甲基时,  $R^4$  仅为烷基, 取代烷基, 苄基, 取代苄基。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN03/00462

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC<sup>7</sup> C07C33/042 C07C29/42 C07C215/36 C07D239/80  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, STN

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1314333A (Shanghai Institute of Organic Chemistry) 26.09.2001 (see the whole document) C07C33/42	1-21
A	CN1185146A (MERCK & CO INC) 17.06.1998 (see the whole document) C07C213/00	1-21
A	US5202484A (ZAMBON GROUP SPA) 13.04.1993 (see the whole document) C07C209/00	1-21
A	WO0170707A (Du Pont Pharm. Co.) 27.09.2001 (see the whole document) C07D239/00	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
--	--	---

Date of the actual completion of the international search  
25.12.2003

Date of mailing of the international search report

15 · JAN 2004 (15 · 01 · 2004)

Name and mailing address of the ISA/CN  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,  
100088 Beijing, China  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer  
Ren Xiaolan

Telephone No. 86-10-62085598

兰任  
印晓

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT****Information on patent family members**International application No.  
PCT/CN03/00462

Patent document Cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN1314333A	26.09.2001	None	
CN1185146A	17.06.1998	WO9637457A1	28.11.1996
		AU5866796A	11.12.1996
		US5633405A	27.05.1997
		US5698741A	16.12.1997
		EP0828703A1	18.03.1998
		CZ9703709A3	15.04.1998
		JP10506642T	30.06.1998
		SK9701569A3	09.09.1998
		NZ308824A	25.11.1998
		JP2839717B2	16.12.1998
		BR9608839A	08.06.1999
		HU9802566A2	28.06.1999
		AU709273B	26.08.1999
		MX9709064A1	01.03.1998
		KR99021899A	25.03.1999
		EP0828703B1	20.09.2000
		DE69610422E	26.10.2000
		ES2151666T	01.01.2001
		TW402581A	21.08.2000
		SK282412B	07.01.2002
		MX199501B	10.11.2000
US5202484A	13.04.1993	EP0423705A	24.04.1991
		JP3188050A	16.08.1991
		EP0423705A3	06.05.1992
		IT1237798B	17.06.1993
		US5284966A	08.02.1994
		EP0423705B1	11.01.1995
		DE69015956E	23.02.1995
		ES2066931T	16.03.1995
		US5401852A	28.03.1995
		JP2852801B2	03.02.1999
WO0170707A	27.09.2001	US2001044540A1	22.11.2001
		AU200149161A	03.10.2001
		US2002035253A1	21.03.2002
		EP1268447A2	02.01.2003

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN03/00462

## A. 主题的分类

IPC<sup>7</sup> C07C33/042 C07C29/42 C07C215/36 C07D239/80

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

C07C C07D

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, STN

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	CN1314333A (中国科学院上海有机化学研究所) 2001 年 9 月 26 日 (全文) C07C33/042	1-21
A	CN1185146A (麦克公司) 1998 年 6 月 17 日 (全文) C07C213/00	1-21
A	US5202484A (ZAMBON GROUP SPA) 1993 年 4 月 13 日 (全文) C07C209/00	1-21
A	WO0170707A (DU PONT PHARM. CO.) 2001 年 9 月 27 日 (全文) C07D239/00	1-21

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&amp;” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

25.12.2003

国际检索报告邮寄日期

15.1月 2004 (15.01.2004)

国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

受权官员

任晓兰

电话号码: 86-10-62085598



国际检索报告  
关于同族专利成员的情报

国际申请号  
PCT/CN03/00462

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
CN1314333A	26.09.2001	无	
CN1185146A	17.06.1998	WO9637457A1	28.11.1996
		AU5866796A	11.12.1996
		US5633405A	27.05.1997
		US5698741A	16.12.1997
		EP0828703A1	18.03.1998
		CZ9703709A3	15.04.1998
		JP10506642T	30.06.1998
		SK9701569A3	09.09.1998
		NZ308824A	25.11.1998
		JP2839717B2	16.12.1998
		BR9608839A	08.06.1999
		HU9802566A2	28.06.1999
		AU709273B	26.08.1999
		MX9709064A1	01.03.1998
		KR99021899A	25.03.1999
		EP0828703B1	20.09.2000
		DE69610422E	26.10.2000
		ES2151666T	01.01.2001
		TW402581A	21.08.2000
		SK282412B	07.01.2002
		MX199501B	10.11.2000
US5202484A	13.04.1993	EP0423705A	24.04.1991
		JP3188050A	16.08.1991
		EP0423705A3	06.05.1992
		IT1237798B	17.06.1993
		US5284966A	08.02.1994
		EP0423705B1	11.01.1995
		DE69015956E	23.02.1995
		ES2066931T	16.03.1995
		US5401852A	28.03.1995
		JP2852801B2	03.02.1999
WO0170707A	27.09.2001	US2001044540A1	22.11.2001
		AU200149161A	03.10.2001
		US2002035253A1	21.03.2002
		EP1268447A2	02.01.2003